

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CZ05/000019

International filing date: 15 February 2005 (15.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CZ  
Number: PV 2004-262  
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 March 2005 (08.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/CZ2005/000019  
15.02.2005

ČESKÁ REPUBLIKA

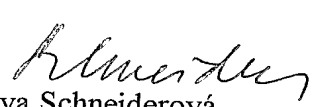
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že  
I. Q. A., a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 20.02.2004

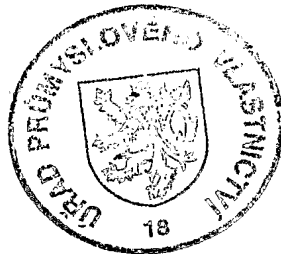
příhlášku vynálezu značky spisu **PV 2004-262**

a že připojené přílohy se shodují úplně  
s původně podanými přílohami této přihlášky.

  
Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V dne 3.3.2005



Stabilní, chuťově přijatelné sirupy obsahující ibuprofen a způsob jejich přípravy

#### Oblast techniky

Vynález se týká nových stabilních, chuťově přijatelných sirupů obsahujících ibuprofen a způsobu jejich výroby. Uvedený přípravek je formulován jako čirý roztok pro ústní podání.

#### Dosavadní stav techniky

Ibuprofen, jehož chemický název je 2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina, je dobře známým léčivem majícím protizánětlivé, antipyretické a analgetické účinky. Ibuprofen obsahuje jedno chirální centrum na asymetricky substituovaném uhlíkovém atomu, a proto se vyskytuje ve dvou enantiomerních formách jako S(+)-2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina nebo R(-)-2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina. Ačkoliv se ibuprofen používá v terapii po léta ve formě racemátu, je již po určitou dobu známo, že jeho aktivním enantiomerem je izomer s konfigurací S, dále označovaný jako S(+)-ibuprofen. Je též známo, že S(+)-ibuprofen, má za praktické nepřítomnosti R(-)-formy podstatně vyšší farmakologický potenciál, než se očekávalo na základě porovnání s účinností racemátu, zejména rychlejší nástup účinku.

Jsou známy komerčně dostupné tekuté přípravky s obsahem racemického ibuprofenu pro perorální podání. Problém nerozpustnosti ibuprofenu ve vodě se řeší většinou tím, že je přípravek komponován jako suspenze, obsahující pomocné látky pro zakrytí až odporně hořké chuti ibuprofenu. Při podání potom částice ibuprofenu zůstávají v ústech a působí dlouhodobě přetrvávající nepříjemný chuťový vjem v ústech. Jinou možností je převedení ibuprofenu působením vhodné zásady na rozpustnější sůl.

Tak například americký patent US 4,684,666 popisuje složení stabilního sirupu s obsahem racemického ibuprofenu vhodného pro ústní podání, přičemž se ibuprofen vyskytuje v rozmezí od 50 do 400 mg na 5 ml sirupu. pH takového roztoku je větší než 7,0 a méně než 7,7. Jiné složení je předmětem patentu US 4,788,220, kde je ibuprofen držen v suspenzi následujícími činidly: xantanová guma, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethyl celulózy a polysorbát 80. Nepříjemná chuť ibuprofenu je potlačena pomocí sacharózy a roztoku sorbitolu, pH se pohybuje přibližně od 3,5 do 5.

Další možností je vytvoření nerozpustné soli ibuprofenu, například hlinité. Tento způsob řešení je popsán v patentu US 4,361,580. Tyto hlinité soli ibuprofenu jsou v podstatě bez chuti, jsou ve vodě nerozpustné a jsou rovněž smíchány s činidly, které pomáhají ibuprofen udržet v suspenzi a se sladidly.

Schopnost komplexů léčivo-cyklodextrin zvyšovat rozpustnost ve vodě a maskovat nepříjemnou chuť a pach je známa po řadu let. Například patent US 4,727,064 popisuje farmaceutické přípravky, které obsahují léčivo s velmi malou rozpustností ve vodě a amorfni ve vodě rozpustnou cyklohextrinovou směs. Takovéto přípravky se označují jako inkluzní komplexy a představují řešení ve zvýšení rozpustnosti léčiva a zefektivnění absorpce léčiva v těle. Evropský patent EP274444 popisuje přípravu ibuprofen-cyklohextrinových komplexů za použití alfa-cyklohextrinu, gama-cyklohextrinu nebo methylovaného beta-cyklohextrinu místo beta-cyklohextrinu. Naopak použití ibuprofen-beta-cyklohextrinového komplexu je předmětem amerického patentu US 5,597,583. Patent publikovaný ve Velké Británii GB 2,219,585 popisuje komplex beta-cyklohextrinu se sodnou, draselnou, amonnou, hořečnatou, vápenatou solí ibuprofenu či ibuprofenu ve formě solí s aminokyselinami arginin, glycin nebo lysin. Nicméně tyto komplexy jsou zcela nevhodné jako přípravky pro ústní podání v kapalné formě, neboť v roztoku ve vodě vykazují nepříjemnou, mýdlovou chuť, typickou pro alkalické roztoky.

Příprava chutného ibuprofenového roztoku za použití hydroxypropyl beta-cyklohextrinu je předmětem patentu US 5,024,997. Hydroxypropyl beta-cyklohextrin má stupeň substituce hydroxypropylem přibližně od 6 do 7,5. Hmotnostní poměr ibuprofenu k hydroxypropyl beta-cyklohextrinu se pohybuje v rozmezí od 1:11 do 1:15. Takovýto přípravek pro ústní podání může navíc obsahovat další léčivé složky proti kašli a nachlazení jako pseudoefedrin hydrochlorid, dextrometorfanhydrobromid a difenhydramin hydrochlorid.

Všechny uvedené patenty se vztahují k racemickému ibuprofenu. Tím, že aktivní substancí je racemický ibuprofen mající o polovinu nižší aktivitu ve srovnání se samotným S(+)-ibuprofenem, musí farmaceutický přípravek obsahovat o 50% více účinné složky, aby se dosáhlo srovnatelného léčebného efektu, a tím je organismus zbytečně zatěžován nepotřebnými balastními látkami.

Postupy, používané pro racemický ibuprofen nejsou přímo přenositelné na S(+)-ibuprofen, a to zejména proto, že S(+)-ibuprofen má v porovnání s racemátem výrazně nižší bod tání a to 50 až 54 °C (racemát 75 až 78 °C), jiné fyzikální vlastnosti, jako například jiné chování při rozpouštění v běžných rozpouštědlech, a také proto, že v neutrálním a zejména v alkalickém prostředí dochází k racemizaci S(+)-ibuprofenu. Zahřívání odpadního R(-)-ibuprofenu v alkalickém prostředí je dokonce publikováno jako způsob racemizace za vzniku racemické směsi R(-) a S(+)-ibuprofenu. Racemický ibuprofen je pak zpracován spolu s novou dávkou racemické suroviny krystalizací s opticky aktivním aminem na S(+) a R(-)-ibuprofen. Tím se docílí optimálního využití racemické suroviny.

Proto postupy a složení, vedoucí k přípravě stabilních tekutých léčivých prostředků s obsahem racemického ibuprofenu, jako např. US 5,024,997, nevedou u S(+)-ibuprofenu ke vzniku stabilních produktů, například v důsledku vzniku mikroemulze S(+)-ibuprofenu při rozpouštění, v důsledku pozvolné racemizace a podobně.

Předkládaný vynález řeší nově nevýhody současného stavu techniky nalezením vhodného složení tekutého farmaceutického přípravku s obsahem S(+)-ibuprofenu a nalezením způsobu přípravy takového přípravku.

#### Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je stabilní, chuťově přijatelný sirup obsahující ibuprofen jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 0,01 až 2% S(+)-ibuprofenu (váha/objem), s výhodou 1% S(+)-ibuprofenu, hydroxypropyl beta-cykloextrin, alespoň jedno sladidlo, a vodu, popřípadě éterické oleje, přičemž hmotnostní poměr mezi S(+)-ibuprofenem a hydroxypropyl beta-cykloextrinem je 1:10 až 1:18, s výhodou 1:10,8 až 1:12.

Sladidla vhodná podle předkládaného vynálezu zahrnují sacharózu, sorbitol roztok, glycerin apod., případně jejich směsi. Sladidla slouží k potlačení kyselé či natrpklé chuti ibuprofenu, která je typická pro organické kyseliny, a je odlišná od normální (až odporně) hořké chuti ibuprofenu, neboť tato hořká chuť je odstraněna inkluzním komplexem vytvořeným S(+)-ibuprofenem s hydroxypropyl beta-cykloextrinem.

Tento sirup podle vynálezu může dále obsahovat volitelné množství éterických olejů pro korekci chuti nebo pro dosažení dodatečného léčebného účinku. Éterickými oleji mohou být například pomerančová, citrónová, lemongrasová či pepermintová silice.

Dále mohou být přidány podle potřeby konzervační látky, barvící a příchutěvé činidla a podobně, jejichž použití je odborníkovi nasnadě.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu v preferenčním provedení obsahuje 50 mg S(+)-ibuprofenu na čajovou lžičku (5 ml) přípravku.

Význakem předloženého vynálezu je dále způsob přípravy sirupu podle předmětného vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí při teplotě v rozmezí 15 až 50 °C ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu o koncentraci 29 až 43% hmotnostních a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody.

Význakem způsobu podle vynálezu je dále, že koncentrace vodného roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu je s výhodou 31 až 34% hmotnostních. Význakem předloženého způsobu je dále to, že rozpouštění S(+)-ibuprofenu se provádí s výhodou při teplotě v rozmezí 40 až 45°C.

Dalším význakem vynálezu je způsob přípravy sirupu podle předloženého vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí při teplotě v rozmezí 15 až 50 °C ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu o koncentraci 29 až 43% hmotnostních, vzniklý roztok se smísí s roztokem éterického oleje v některém z vhodných sladidel nebo v jejich směsi, s výhodou ve směsi glycerinu a 70% vodného roztoku sorbitolu a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody.

V upřednostněném provedení způsobu podle vynálezu je koncentrace vodného roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu 31 až 34% hmotnostních. Dalším význakem tohoto způsobu je to, že rozpouštění se provádí s výhodou při teplotě 40 až 45 °C. Význakem tohoto

způsobu přípravy je dále to, že éterické oleje jsou přidávány rozpuštěny ve formě čirého roztoku.

Vynález je dále objasněn příklady aniž se na ně omezuje.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Složka	%hmot/objem	g/150 ml
Roztok I		
Destilovaná voda	24,0	36,0
Hydroxypropyl beta-cyklodextrin	10,8	16,2
S(+)-ibuprofen	1,0	1,5
Roztok II		
Destilovaná voda	19,0	28,5
Sacharóza	38,0	57,0
Roztok III		
Glycerin	5,0	7,5
Sorbitol roztok	10,0	15,0
Citrónová silice	0,17	0,26
Destilovaná voda	kvantitativně do 100 ml	kvantitativně do 150 ml

36 g vody se naváží do první kádinky, kádinka je vložena do vodní lázně. Do zahříváné vody je postupně přidáván hydroxypropyl beta-cyklodextrin, který se ve vodě rozpouští. Roztok je zahřát na konečnou teplotu 40 °C. Směs se míchá do vzniku čirého roztoku (cca 10 minut). Za míchání je přidáván S(+)-ibuprofen. V míchání se pokračuje dokud se veškerý S(+)-ibuprofen nerozpustí, přičemž se udržuje teplota v rozmezí 40 až 45 °C. Směs je za míchání zchlazena na 25 °C.

Do druhé kádinky rovněž opatřené vodní lázní je naváženo 28,5 g vody a zahřáto na 70 °C za míchání. Do horké vody je přidána sacharóza, která se nechá ve vodě rozpustit. Poté se směs za míchání zchladí na 25 °C.

Do třetí nádoby se naváží glycerin, sorbitol roztok a citrónová silice, směs se nechá promíchat po dobu 15 minut. Následně se přidá S(+)-ibuprofen/cykloextrinový roztok I a roztok sacharózy II. Směs je míchána po dobu 10 minut, poté je doplněna voda do objemu 150 ml a v míchání se pokračuje další tři hodiny.

Konečný sirup je čirý, mírně nakyslý, s příjemnou citrónovou příchutí. Není zde patrná nepříjemná charakteristická chuť ibuprofenu.

Molární poměr S(+)-ibuprofenu k hydroxypropyl beta-cykloextrinu je 1:1,45, hmotnostní poměr je 1:10,8.

#### Příklad 2

Složka	%hmot/objem	g/150
Roztok I		
Destilovaná voda	24,0	36,0
Hydroxypropyl beta-cykloextrin	10,8	16,2
S(+)-ibuprofen	1,0	1,5
Roztok II		
Destilovaná voda	19,0	28,5
Sacharóza	19,0	28,5
Roztok III		
Glycerin	5,0	7,5
Sorbitol roztok	5,0	7,5
Citrónová silice	0,17	0,26
Destilovaná voda	kvantitativně do 100 ml	kvantitativně do 150 ml



Farmaceutický prostředek byl připraven způsobem popsaným v příkladu 1. Konečný sirup je čirý, nakyslé a mírně hořké chuti s citrónovou příchutí a vůní.

Zjistilo se, že:

- a) při použití hmotnostního poměru S(+)-ibuprofenu k hydroxypropyl beta-cyklodextrinu méně než 1:10 se S(+)-ibuprofen již dokonale nerozpouští
- b) hmotnostní poměr S(+)-ibuprofenu k hydroxypropyl beta-cyklodextrinu větší než 1:18 je již příliš vysoký a tudíž neekonomický.

Pro ověření stability připravených sirupů byl proveden následující pokus:

Sirupy, připravené analogicky jako v příkladu 1 a 2 s citrónovou, pomerančovou a pepermintovou silicí byly testovány na stabilitu obsahu S(+)-ibuprofenu za následujících podmínek: 50 °C, za střídavého režimu teplot 50 °C/lednice a střídavého režimu 50 °C /teplota místnosti. Dále byl testován vliv světla, kdy sirupy byly uloženy za podmínek teplota místnosti/světlo či teplota místnosti/tma.

Získané výsledky byly následovné:

Výsledky jsou shrnuty v tabulkách I-IV. Hodnoty S(+)-ibuprofen obsahu jsou uvedeny v %. Jsou uvedeny pouze výsledky pro sirup s citrónovou příchutí. Výsledky pro sirupy s pomerančovou a pepermintovou příchutí jsou srovnatelné.

Tabulka I. Teplota 50 °C

Vstup	3dny	7dní	14dní
0,76	0,76	0,77	0,73

Tabulka II. Střídavý režim 50 °C/lednice

Vstup	3dny	7dní	14dní
0,76	0,76	0,75	0,76

Tabulka III. Střídavý režim 50 °C/teplota místnosti

Vstup	3dny	7dní	14dní
0,76	0,77	0,75	0,73

Tabulka IV. Teplota místnosti/světlo, tma

Vstup	světlo	tma
0,76	0,75	0,76

Optická čistota připravených sirupů po stabilitních testech byla rovněž prověřena. Obsah R-enantiomeru byl ve všech případech neměnný na úrovni vstupní hodnoty (okolo 0,2%).

Po vyhodnocení se zjistilo, že způsobem podle vynálezu získaný sirup obsahující S(+)-ibuprofen je stabilní po dobu 14 dnů za skladování při zvýšené teplotě, za teploty místnosti či v ledničce, tj. od +5 do +50 °C. Za těchto podmínek nedochází k výrazným změnám v obsahu S(+)-ibuprofenu, nedochází k přeměně S(+)-ibuprofenu na R(-)-enantiomer.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilní, chuťově přijatelný sirup obsahující S(+)-ibuprofen, vyznačující se tím, že obsahuje 0,01 až 2% S(+)-ibuprofenu (váha/objem), s výhodou 1% S(+)-ibuprofenu, hydroxypropyl beta-cyklodextrin, alespoň jedno sladidlo, a vodu, popřípadě éterické oleje, přičemž hmotnostní poměr mezi S(+)-ibuprofenem a hydroxypropyl beta-cyklodextrinem je 1:10 až 1:18, s výhodou 1:10,8 až 1:12.
2. Sirup podle nároku 1, vyznačující se tím, že sladidlo je vybrané ze skupiny sacharóza, sorbitol, a glycerin, s výhodou jejich kombinace.
3. Sirup podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje jedno nebo více sladidel ze skupiny sacharóza, sorbitol, a glycerin, s výhodou jejich kombinaci a jeden nebo více éterických olejů ze skupiny citrónový, pomerančový, mátový nebo lemongrasový.
4. Způsob přípravy sirupu podle nároku 1, vyznačující se tím, že se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí při teplotě v rozmezí 15 až 50 °C ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cyklodextrinu o koncentraci 29 až 43% hmotnostních a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že koncentrace vodného roztoku hydroxypropyl beta-cyklodextrinu je 31 až 34% hmotnostních.
6. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že rozpouštění S(+)-ibuprofenu se provádí při teplotě v rozmezí 40 až 45 °C.
7. Způsob přípravy sirupu podle nároku 3, vyznačující se tím, že se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí při teplotě v rozmezí 15 až 50 °C ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cyklodextrinu o koncentraci 29 až 43% hmotnostních, vzniklý roztok se smísí s roztokem éterického oleje v některém ze sladidel podle nároku 2 nebo v jejich směsi, s výhodou ve směsi glycerinu a 70% vodného roztoku sorbitolu a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody.

8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že koncentrace vodného roztoku hydroxypropyl beta-cyklodextrinu je 31 až 34% hmotnostních.
9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že rozpouštění S(+)-ibuprofenu se provádí při teplotě 15 až 50 °C, s výhodou 40 až 45 °C.
10. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že éterické oleje jsou přidávány rozpuštěny ve formě čirého roztoku.

## Anotace

Název: Stabilní, chuťově přijatelné sirupy obsahující ibuprofen a způsob jejich přípravy

Řešení se týká stabilních, chuťově přijatelných sirupů pro orální podávání obsahujících S(+)-ibuprofen, hydroxypropyl beta-cykloextrin, alespoň jedno sladidlo, a vodu, popřípadě éterické oleje. Rovněž je zahrnutý způsob přípravy uvedených sirupů, při němž se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody. Pokud sirup obsahuje éterické oleje postupuje se tak, že se krystalický S(+)-ibuprofen rozpustí ve vodném roztoku hydroxypropyl beta-cykloextrinu, vzniklý roztok se smísí s roztokem éterického oleje v některém ze sladidel nebo v jejich směsi, s výhodou ve směsi glycerinu a 70% vodného roztoku sorbitolu a upraví se na požadovanou koncentraci S(+)-ibuprofenu přidáním vodného roztoku směsi sladidel a/nebo vodných roztoků jednotlivých sladidel a popřípadě vody.